

PCT

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИПТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



M

МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

<p>(51) Международная классификация изобретения 5: A61K 43/00</p>		<p>A1</p>	<p>(11) Номер международной публикации: WO 92/13563 (43) Дата международной публикации: 20 августа 1992 (20.08.92)</p>
<p>(21) Номер международной заявки: PCT/RU92/00024 (22) Дата международной подачи: 31 января 1992 (31.01.92)</p>		<p>(74) Агент: «СОЮЗПАТЕНТ»; Москва 103735, ул. Ильинка, д. 5/2 (RU) [«SOJUZPATENT», Moscow (RU)].</p>	
<p>(30) Данные о приоритете: 4905853 31 января 1991 (31.01.91) SU</p>		<p>(81) Указанные государства: AT (европейский патент), BE (европейский патент), CH (европейский патент), DE (европейский патент), DK (европейский патент), ES (европейский патент), FR (европейский патент), GB (европейский патент), GR (европейский патент), IE (европейский патент), IT (европейский патент), JP, LU (европейский патент), MC (европейский патент), NL (европейский патент), SE (европейский патент), US.</p>	
<p>(71)(72) Заявители и изобретатели: КЕШЕЛАВА Виктор Владимирович [RU/RU]; Москва 117630, ул. Академика Челомея, д. 4, кв. 20 (RU) [KESHELAVA, Viktor Vladimirovich, Moscow (RU)]. БУШУЕВ Анатолий Васильевич [RU/RU]; Москва 129075, ул. Аргуновская, д. 6, кв. 41 (RU) [BUSHUEV, Anatoly Vasilievich, Moscow (RU)].</p>		<p>Опубликована С отчетом о международном поиске.</p>	

(54) Title: ANTTITUMORAL PREPARATION AND METHOD OF MAKING SAME

(54) Название изобретения: ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Abstract

An antitumoral preparation consists of a radioactive nuclide ^{59}Fe or a composition containing it and has a β -radioactivity of not less than 0.5 mc per one dose of the preparation. A method of making the proposed preparation consists in that iron or an iron-containing compound is subjected to the neutron flux until the β -radioactivity of said compound of no less than 0.5 mc is obtained after which the preparation is conditioned up to decay of the accompanying radioactive nuclides.

5 Противоопухолевый препарат представляет собой радиоактивный нуклид ^{59}Fe или содержащее его соединение и обладает активностью β -излучения не менее 0,5 мКи на одну дозу препарата.

Способ получения заявляемого препарата, заключается в том, что железо или железосодержащее соединение подвергают воздействию потока нейтронов до достижения активности β -излучения этого вещества не менее 0,5 мКи, после чего полученный препарат выдерживают до распада сопутствующих радиоактивных нуклидов.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	ES	Испания	MG	Мадагаскар
AU	Австралия	FI	Финляндия	ML	Мали
BB	Барбадос	FR	Франция	MN	Монголия
BE	Бельгия	GA	Габон	MR	Мавритания
BF	Буркина Фасо	GB	Великобритания	MW	Малави
BG	Болгария	GN	Гвинея	NL	Нидерланды
BJ	Бенин	GR	Греция	NO	Норвегия
BR	Бразилия	HU	Венгрия	PL	Польша
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканская Республика	IE	Ирландия	RU	Российская Федерация
CG	Конго	JP	Япония	SD	Судан
CH	Швейцария	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SE	Швеция
CI	Кот д'Ивуар	KR	Корейская Республика	SN	Сенегал
CM	Камерун	LI	Лихтенштейн	SU	Советский Союз
CS	Чехословакия	LK	Шри-Ланка	TD	Чад
DE	Германия	LU	Люксембург	TG	Того
DK	Дания	MC	Монако	US	Соединенные Штаты Америки

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ
ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к области медицины, а точнее к новому противоопухолевому препарату и способу его получения.

Предшествующий уровень техники

10 Широкое применение в онкологической практике находят радиофармацевтические препараты - диагностические и лечебные препараты, содержащие радиоактивные нуклиды.

15 Диагностические радиофармацевтические препараты в онкологии используются для изучения биологических особенностей злокачественных опухолей, для контроля эффективности лечения, для выявления рецидивов и метастазов и других целей.

20 Среди терапевтических радиофармацевтических препаратов нашли применение ^{90}Y , ^{32}P , ^{98}Au , ^{131}I . Радионуклид ^{90}Y используется для лечения опухолей до 3 см, локализующихся в коже и подкожной клетчатке. Вводится указанный препарат в ткани, доза 30 мКи. ^{32}P находит применение для лечения злокачественных 25 опухолей в коже, подкожной клетчатке. Вводится препарат в ткани, доза на 1 г опухоли 1 мКи. ^{98}Au применяют для лечения злокачественных опухолей. Вводится препарат в ткани, лимфатические сосуды, полости. Доза на 1 г опухоли 20 мКи. ^{131}I применяют для лечения 30 тиреотоксикоза и метастазов гормоноактивных опухолей щитовидной железы. Вводят препарат перорально или внутривенно, доза 3-150 мКи. Применение указанных препаратов основано на разрушении тканей патологического очага путем их облучения. Применение радиофармацевтических препаратов неизбежно связано с лучевой нагрузкой на организм больного, со специфичностью 35 действия, затрудненностью дозировки и выведения указанных препаратов из организма. Указанные препараты

- 2 -

имеют побочные эффекты (пирогенные и аллергические реакции, идиосинкразия) и характеризуются ограниченной областью применения. Не малое значение имеет радиохимическая чистота - доля радионуклида, находящегося в

5 радиофармацевтическом препарате в необходимой химической форме. Все вышеперечисленные недостатки и технологические сложности получения радиофармацевтических препаратов не способствуют их широкому внедрению в клиническую практику.

10 В литературе накоплен материал о возможности использования препаратов железа, в том числе и радионуклида ^{59}Fe , для диагностики в онкологии.

Известен, например, метод исследования эритропоэза, диагностики анемий с помощью радиоактивного 15 нуклида ^{59}Fe . Он является бета-, гамма-излучателем с периодом полураспада 45,1 дня. Радиоактивный нуклид ^{59}Fe в виде хлорида железа вводят в кровь. По скорости исчезновения радионуклида ^{59}Fe из плазмы судят об активности эритропоэзатической ткани. Указанный метод позволяет применять радионуклид ^{59}Fe только для диагностических целей. Использование радиоактивного нуклида ^{59}Fe для лечебных целей не известно.

Раскрытие изобретения

25 В основу изобретения положена задача создания нового противоопухолевого препарата, обладающего высокой эффективностью действия и широкой областью применения, а также разработки способа его получения.

Задача решена тем, что заявляемый противоопухолевый 30 препарат, согласно изобретению, представляет собой радиоактивный нуклид ^{59}Fe или содержащее его соединение и обладает активностью β -излучения не менее 0,5 мКи на одну дозу препарата. Предпочтительно используют противоопухолевый препарат, представляющий 35 собой сульфат или лактат радиоактивного нуклида ^{59}Fe .

Способ получения заявляемого препарата, согласно изобретению, заключается в том, что железо или же-

- 3 -

зосодержащее соединение подвергают воздействию потока нейтронов до достижения активности β -излучения этого вещества не менее 0,5 мКи, после чего полученный препарат выдерживают до распада сопутствующих радиоактивных нуклидов. В качестве железосодержащего соединения может быть использовано любое фармацевтически пригодное железосодержащее соединение, например, хлорид, лактат, сульфат железа, соединение окиси трехвалентного железа с полизомальтозой и другие. Предпочтительно используют лактат или сульфат железа. Целесообразно железо или железосодержащее соединение подвергать воздействию потока нейтронов плотностью $5 \cdot 10^{11}$ нейтронов/см²·с в течение не менее 12 часов. Заявляемый препарат оказывает лечебное воздействие на все патологические очаги, как обнаруженные метастазы рака в процессе исследования, так и скрытые от него. Заявляемый препарат оказывает воздействие и на опухолевые клетки, циркулирующие током крови и являющиеся потенциальными источниками развития метастазов.

Заявляемый препарат характеризуется эффективностью лечения, безопасностью применения (возможность дозирования, длительное воздействие малыми дозами), радиохимической чистотой (отсутствие сопутствующих радионуклидов). Кроме того, заявляемый препарат имеет широкую область применения, может быть использован для лечения различных злокачественных заболеваний, в том числе рака молочной железы, яичников, матки, рака легкого, лимфогранулематоза и других.

Препарат получают по простой технологии, он доступен, удобен в применении (принимается внутрь).

Лучший вариант осуществления изобретения

Заявляемый противоопухолевый препарат представляет собой радиоактивный нуклид ^{59}Fe или содержащее его соединение (предпочтительно лактат или сульфат радионуклида ^{59}Fe) и обладает активностью β -излучения не менее 0,5 мКи на одну дозу препарата.

- 4 -

Активность β -излучения заявляемого препарата может варьировать в достаточно широких пределах, что обеспечивает возможность подбора индивидуальной дозировки для каждого больного. Препарат применяют внутрь в любой пригодной для внутреннего применения лекарственной форме, например, в виде таблеток. При приеме препарата максимальная концентрация в тканях и органах наблюдается через 3 часа после применения. Затем она падает и через 36 часов приближается к фоновой. Как известно из литературных данных, при приеме препаратов железа внутрь железо накапливается в различных органах и лимфатических узлах. На этом основано лечебное воздействие заявляемого препарата. Заявляемый препарат распространяясь током крови по всему организму, накапливается в опухолевой ткани и метастазах, воздействуя на них β -излучением. Это позволяет достичь лечебный эффект независимо от количества и места расположения первичной опухоли, макро- и микро-метастазов и подвергнуть разрушению опухолевые клетки, располагающиеся в кровеносном и лимфатическом русле.

Для получения заявляемого препарата могут быть использованы ядерные реакторы различных типов. Железо или железосодержащие соединения, в качестве которых могут быть использованы любые фармацевтически пригодные соединения железа, подвергают воздействию потока нейтронов различной плотности.

Предпочтительно используют поток нейтронов плотностью $5 \cdot 10^{11}$ нейтронов/ $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ в течение не менее 30 12 часов. Препарат с необходимой активностью можно получить при облучении потоком меньшей плотности в течение большего времени. Наведенная радиоактивность пропорциональна плотности потока нейтронов, длительности облучения и содержанию железа в исходном соединении. Полученный в результате воздействия потока нейтронов препарат выдерживают до распада сопутствующих радионуклидов. Активность дозы заявляемого пре-

- 5 -

парата зависит от характера патологического процесса, заболевания, возраста больного и его общего терапевтического статуса.

Заявляемый препарат был испытан в клинике.

5 Лечение проведено на 30 больных с различными злокачественными заболеваниями, в том числе рак молочной железы, яичников, матки, рак легкого, кожи, лимфогрануломатоз и другие.

10 Преимущественно это больные I-II стадии рака, с наличием распространенного первичного очага и множественными метастазами в отдаленные ткани и органы.

15 Лечение проводилось в индивидуальном режиме с учетом возраста и общего состояния больного.

20 При удовлетворительном состоянии лечение проводилось по 1 таблетке препарата 2 раза в день в течение 15 дней. Повторно курс лечения проводился через 1, 3 и 6 месяцев.

25 При средней тяжести состояния больного лечение проводили по 1 таблетке 1 раз в день по аналогичной схеме.

30 На 3-4 сутки непосредственно после начала лечения у большинства больных исчезали боли, уменьшались пальпируемые увеличенные лимфоузлы. Больным прекращали введение наркотиков.

35 Противопоказанием к лечению заявлением препаратом являются тяжелые поражения печени, почек.

40 Наиболее эффективным является применение заявляемого препарата у больных с радиочувствительными формами рака (рак молочной железы, легкого, лимфогрануломатоз и другие).

45 Лечение заявлением препаратом можно также проводить в сочетании с хирургическим лечением (до операции или после).

50 Для лучшего понимания настоящего изобретения приводятся следующие примеры получения заявленного противоопухолевого препарата и его клинические испытания.

- 6 -

Пример 1.

Таблетки, содержащие 525 мг сульфата железа в одной таблетке, что соответствует 105 мг элементарного железа, облучают потоком нейтронов плотностью $5 \cdot 10^{11}$ нейтронов/ $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ в течение 24 часов. Наведенная радиоактивность одной таблетки сульфата ^{59}Fe составляет около 1 мКи.

Полученные радиоактивные таблетки сульфата ^{59}Fe выдерживают в течение 3-4 дней для распада сопутствующих радионуклидов. Получают препарат, представляющий собой сульфат радионуклида ^{59}Fe , обладающий активностью β -излучения 1 мКи на одну таблетку (одну дозу) препарата. Уровень радиоактивности сопутствующих нуклидов незначительный. Препарат пригоден для применения.

Пример 2.

Таблетки, аналогичные описанному в примере 1, облучают в условиях, аналогичных примеру 1. Облучение проводят в течение 12 часов. Наведенная радиоактивность одной таблетки сульфата ^{59}Fe 0,6 мКи. Полученный препарат выдерживают в течение 4-х дней для распада сопутствующих нуклидов.

Получают препарат, представляющий собой сульфат радионуклида ^{59}Fe , обладающий активностью β -излучения 0,6 мКи на одну таблетку (дозу) препарата. Сопутствующих радионуклидов не выявлено. Препарат пригоден для применения.

Пример 3.

Таблетки, содержащие безводный сульфат двухвалентного железа 256,2 мг в одной таблетке, что соответствует 80 мг элементарного железа, облучают в условиях, аналогичных описанным в примере 1, в течение 24 часов. Наведенная радиоактивность одной таблетки сульфата ^{59}Fe 0,8 мКи. Полученный препарат выдерживают в течение 3-х суток для распада сопутствующих

- 7 -

радионуклидов. Получают препарат, представляющий собой сульфат радионуклида ^{59}Fe , обладающий активностью β -излучения 0,8 мКи на одну таблетку (дозу) препарата. Сопутствующих радионуклидов не выявлено. Препарата пригоден для применения.

Пример 4.

Таблетки, содержащие 0,246 г лактата железа в одной таблетке, облучают в условиях, аналогичных примеру I, в течение 24 часов. Полученный препарат выдерживают в течение 4-х суток для распада соответствующих радионуклидов. Наведенная радиоактивность одной таблетки лактата ^{59}Fe 0,5 мКи. Получают препарат, представляющий собой лактат радионуклида ^{59}Fe , обладающий активностью β -излучения 0,5 мКи на одну таблетку (дозу) препарата. Сопутствующих радионуклидов не выявлено.

Препарата пригоден для применения.

Пример 5.

Таблетки, аналогичные указанному в примере I, облучают в условиях, аналогичных примеру I, в течение 48 часов. Наведенная радиоактивность одной таблетки сульфата ^{59}Fe составляет 10 мКи. Препарата выдерживают в течение 5 суток для распада сопутствующих радионуклидов. Получают препарат, представляющий собой сульфат радионуклида ^{59}Fe , обладающий активностью β -излучения 10 мКи на одну таблетку (дозу) препарата. Уровень радиоактивности сопутствующих нуклидов незначительный. Препарата пригоден для применения.

30

Пример 6.

Препарата, полученного по примеру I, был испытан в клинике. Больная С., 40 лет, находилась на лечении по поводу рака правой молочной железы. Была произведена операция – удаление правой молочной железы и лекарственное лечение. Повторно поступила с распространенным раком левой молочной железы с метастазами в

- 8 -

лимфоузлы (шейные, надключичные, парастernalные с обеих сторон, в 7-ой грудной позвонок). Проведено химио-лучевое лечение без эффекта. Начато лечение больной заявлением препаратом. Препарат назначался 5 по I таблетке 2 раза в день в течение 1,5 месяцев. На 10-е сутки после приема препарата узлы рассосались, опухоль в железе уменьшилась. Через 1 год после проведенного курса лечения состояние больной хо- 10 рошее. Лечение не проводится. Больная находится под наблюдением.

Пример 7.

Больная Н., 66 лет, диагноз: рак яичников IУ 15 клиническая группа. Операцию выполнить не удалось в виду распространенности процесса. В брюшной полости плотные до 30 см в диаметре увеличенные лимфоузлы. Начато лечение заявлением препаратом, описанным в примере I. Препарат применялся по I таблетке 2 раза в день в течение 1 месяца. На 12-е сутки живот зна- 20 чительно смягчился. Курс лечения был повторен через 1 и 3 месяца. Через 1 год осмотр показал, что со- 25стояние больной удовлетворительное.

Пример 8.

Больная Н., 65 лет, диагноз: рак околоушной 25 слюнной железы, состояние после операции - прогресси- 30рование болезни. Распространенное метастазирование внутрижожно (вся шея и передняя поверхность грудной стенки). Проводилось в течение 1 года химио-лучевое лечение. Кожные метастазы сохранялись. Начато лече- 35 ние заявлением препаратом, описанным в примере 4. Препарат назначался по I таблетке 2 раза в день в течение 1 месяца. Через 5 суток метастазы на коже значительно уменьшились, исчезла боль. Проведено 2 курса лечения с интервалом 6 месяцев. Осмотрена 35 через год, состояние удовлетворительное.

- 9 -

Пример 9.

Больная З., 40 лет, диагноз: рак левой молочной железы, IУ клиническая группа, обширное метастазирование. Хирургическое лечение не выполнимо. Проведено 5 химио-лучевое лечение, овариэктомия. Лечение не дало эффекта. Выраженный болевой синдром. Начато лечение препаратом, описанным в примере I. Препарат назначался по I таблетке 2 раза в день в течение I месяца. Курс лечения повторялся с интервалом I и 3 месяца. 10 Спустя 8 месяцев после начала лечения выполнена операция. Мастэктомия слева. Осмотрена через 6 месяцев после операции. Рецидива и метастазов не обнаружено.

Пример 10.

Больная К., 40 лет, диагноз: рак правой молочной железы $T_2 M_0 W_0$. Проведена операция: расширенная резекция правой молочной железы. В послеоперационном периоде проводилось лечение заявляемым препаратом, описанным в примере 3. Препарат назначался по I таблетке 20 2 раза в день в течение 15 дней. Осмотрена через 9 месяцев. Рецидива и метастазов не обнаружено.

Промышленная применимость

Заявляемый противоопухолевый препарат находит 25 применение для лечения различных злокачественных заболеваний, в том числе рак молочной железы, яичников, матки, рак легкого, кожи, лимфогранулематоз и другие. Кроме указанного, заявляемый препарат, обладая способностью подавления иммунитета, может найти применение для удлинения продолжительности выживания аллотрансплантантов, подавления трансплантационного иммунитета и для лечения ряда иммунных заболеваний, включая СПИД.

- 10 -

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противоопухолевый препарат, характеризующийся тем, что он представляет собой радиоактивный нуклид ^{59}Fe или содержащее его соединение и обладает активностью β -излучения не менее 0,5 мКи на одну дозу препарата.

5 2. Противоопухолевый препарат по п. 1, характеризующийся тем, что он представляет собой сульфат или лактат радиоактивного нуклида ^{59}Fe .

10 3. Способ получения противоопухолевого препарата, характеризующийся тем, что железо или железосодержащее соединение подвергают воздействию потока нейтронов до достижения активности β -излучения этого вещества не менее 0,5 мКи, после чего полученный препарат выдерживают до распада соответствующих радиоактивных нуклидов.

15 4. Способ по п. 3, характеризующийся тем, что в качестве железосодержащего соединения используют лактат или сульфат железа.

20 5. Способ по любому из п.п. 3-4, характеризующийся тем, что железо или железосодержащее соединение подвергают воздействию потока нейтронов плотностью $5 \cdot 10^{11}$ нейтронов/ $\text{см}^2 \cdot \text{с}$ в течение 25 не менее 12 часов.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/RU 92/00024

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. cl. 5 A61K 43/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. 5 A61K 43/00, 49/00, 33/26, 31/28	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	WO,A1,91/10452 (TELEKI PETER), 25 July 1991 (25.07.91), the abstract, page 6 lines 12-24, claims 7,9 ---	1-5
A	US,A, 4323056 (NICHOLAS F. BORRELLI ET AL.) 6 April 1982 (06.04.82), abstract ---	1-5
A	US,A,4303636 ROBERT T.GORDON), 1 December 1981 (01.12.81); the abstract the claims	1-5

* Special categories of cited documents: ¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

2 April 1992 (02.04.92)

Date of Mailing of this International Search Report

19 May 1992 (19.05.92)

International Searching Authority

ISA/RU

Signature of Authorized Officer

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка № РСТ/RU 92/00024

I. КЛАССИФИКАЦИЯ ОБЪЕКТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (если применяются несколько классификационных индексов, укажите все)*

В соответствии с Международной классификацией изобретений (МКИ) или как в соответствии с национальной классификацией, так и с МКИ

А6ИК 43/00

II. ОБЛАСТИ ПОИСКА

Минимум документации, охваченной поиском⁷

Система классификации	Классификационные рубрики
МКИ ⁵	А6ИК 43/00, 49/00, 33/26, 31/28

Документация, охваченная поиском и не входившая в минимум документации, в той мере, насколько она входит в область поиска⁶

III. ДОКУМЕНТЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПРЕДМЕТУ ПОИСКА⁹

Категория ¹⁰	Ссылка на документ ¹¹ , с указанием, где необходимо, частей, относящихся к предмету поиска ¹²	Относится к пункту формулы № ¹³
А	WO, A1, 91/10452 (TELEKI PETER), 25 июля 1991 (25.07.91), реферат, с.6 строки 12-24, лл.7,9 формулы	1-5
А	US, A, 4323056 (NICHOLAS F. BORRELLI и другие), 06 апреля 1982 (06.04.82), реферат	1-5
А	US, A, 4303636 ROBERT T. GORDON), 01 декабря 1981 (01.12.81), реферат, формула	1-5

* Особые категории ссылочных документов¹⁴:

.A* документ, определяющий общий уровень техники, который не имеет наиболее близкого отношения к предмету поиска.

.E* более ранний патентный документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.

.L* документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который производится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).

.O* документ, относящийся к устному раскрытию, применению, выставке и т. д.

.P* документ, опубликованный до даты международной подачи, и/или не позднее даты исполнения (или приоритета).

.T* более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или термина, на которых основывается изобретение.

.X* документ, имеющий наиболее близкое отношение к поиску: заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем.

.Y* документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; документ в сочетании с одним или несколькими подобными документами порочит изобретательский уровень заявленного изобретения, такое сочетание должно быть очевидно для лица, обладающего познаниями в данной области техники.

.Z* документ, являющийся членом одного и того же патентного семейства.

IV. УДОСТОВЕРЕНИЕ ОТЧЕТА

Дата действительного завершения международного поиска

02 апреля 1992 (02.04.92)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске

19 мая 1992 (19.05.92)

Международный поисковый орган

ISA/RU

Подпись уполномоченного лица

 Н. Шапелев